

# Best Available Copy

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

## ⑯ Offenlegungsschrift ⑯ DE 3406993 A1

⑯ Int. Cl. 3:

C 07 D 249/08

C 07 D 233/60

A 61 K 31/415

⑯ Aktenzeichen: P 34 06 993.3  
⑯ Anmeldetag: 27. 2. 84  
⑯ Offenlegungstag: 6. 9. 84

⑯ Unionspriorität: ⑯ ⑯ ⑯

04.03.83 CH 1196-83

⑯ Anmelder:

Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach, DE

⑯ Erfinder:

Schaub, Fritz, Dr., Aesch, CH

*Diecke*  
*Bur. Ind. Eigendom*  
*16 OKT. 1984*

### ⑯ Neue Azolderivate

Die Erfindung betrifft neue  $\alpha$ -[Aryl(alkylen)<sub>m</sub>]- $\alpha$ -[CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-(CHR<sub>3</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>4</sub>]-1H-1,2,4-triazol- und -1H-imidazol-1-ethanol-Verbindungen, worin m für 0 oder 1, n für 0, 1 oder 2, R<sub>1</sub> für einen in der Beschreibung näher definierten Kohlenwasserstoffrest und R<sub>4</sub> für eine gegebenenfalls durch C<sub>1-5</sub>Alkyl substituierte C<sub>3-7</sub>Cycloalkylgruppe stehen und R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie Äther und Ester dieser Ethanole, die Herstellung dieser Verbindungen, ihre Anwendung als Antimykotika und als Fungizid in der Landwirtschaft, wie auch Zubereitungen, die diese neuen Verbindungen enthalten.

AN

3406993

DEUTSCHE  
PATENT- UND  
MARKEN- AUSSTELLUNG  
BERLIN

SANDOZ-PATENT-GMBH

7850 Lörrach

Case 130-3959

### Neue Azolderivate

#### Patentansprüche

1. Neue  $\alpha$ -[Aryl(alkylen<sub>m</sub>)]- $\alpha$ -[CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-(CHR<sub>3</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>4</sub>]-1H-1,2,4-triazol- und -1H-imidazol-1-ethanole, worin
- 5 R<sub>1</sub> für unsubstituiertes oder durch Halogen, C<sub>1-5</sub>Alkoxy, Phenyl-C<sub>1-3</sub>alkoxy, Phenoxy, C<sub>1-5</sub>Alkylthio, Phenyl-C<sub>1-3</sub>alkylthio oder Phenylthio substituiertes C<sub>1-5</sub>Alkyl steht, wobei allfällige Phenylgruppen durch C<sub>1-5</sub>Alkyl, Halogen, halogeniertes C<sub>1-5</sub>Alkyl, C<sub>1-5</sub>Alkoxy oder halogeniertes C<sub>1-5</sub>Alkoxy, substituiert sein können; oder
- 10 für C<sub>2-5</sub>Alkenyl oder C<sub>2-5</sub>Alkinyl, unsubstituiert oder durch Halogen, substituiert;
- 15 für Cycloalkyl, unsubstituiert oder durch C<sub>1-5</sub>Alkyl substituiert; oder
- 15 für Phenyl, unsubstituiert oder substituiert durch Substituenten der Reihe Halogen und C<sub>1-5</sub>Alkyl,

steht,

$R_2$  und  $R_3$  unabhängig von einander für H oder eine der für  $R_1$  angegebenen Bedeutungen stehen,

wobei  $R_1$  und  $R_2$  mit einander verknüpft sein können, unter 5 Bildung eines  $C_{3-7}$ -Cycloalkylrestes,

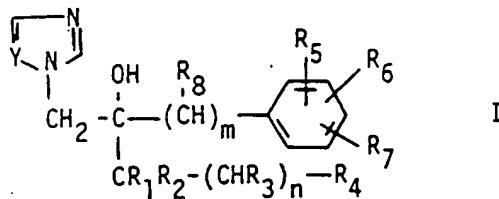
$m$  0 oder 1, und

$n$  0, 1 oder 2 bedeuten,

und  $R_4$  eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe bedeutet, die unsubstituiert oder durch  $C_{1-5}$ -Alkyl substituiert ist,

10 sowie Aether und Ester dieser Ethanole, in freier Form oder in Form ihrer Säureadditionssalze, Alkoholate oder Metallkomplexe.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel I



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $m$  und  $n$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

15  $R_5$  und  $R_6$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen; gegebenenfalls halogeniertes  $C_{1-5}$ -Alkyl,  $C_{2-5}$ -Alkenyl,  $C_{2-5}$ -Alkinyl oder  $C_{1-5}$ -Alkoxy; gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy; oder die  $NO_2$ -Gruppe stehen,

20  $R_7$  H,  $C_{1-5}$ -Alkyl, oder Halogen,

$R_8$  H oder  $C_{1-5}$ -Alkyl,

und  $Y$  CH oder N bedeuten, sowie Aether und Ester davon, in freier Form oder in Form ihrer Säureadditionssalze Alkoholate oder Metallkomplexe.

890304

3406993

-3-

130-3959

3. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R<sub>4</sub> Cyclopropyl bedeutet.

4. Eine Verbindung gemäss Anspruch 3, die

a) 2-(4-Chlorphenyl)-3-cyclopropyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol

5 oder

b) 2-(4-Chlorphenyl)-3-cyclopropyl-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol

ist.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss Anspruch 1,  
10 dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



II

worin M für Wasserstoff, ein Metall oder eine Trialkylsilylgruppe steht,  
und Y die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzt,  
mit einer 2-[Aryl(alkylen)]<sub>m</sub>-2-[CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-(CHR<sub>3</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>4</sub>]-oxiran-Verbindung,  
worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> m und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung  
15 besitzen, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat der Oxiran-Verbindung,  
umsetzt, gewünschtenfalls die so erhaltene Ethanol-Verbindung  
anschliessend veraethert oder verestert, und die so erhaltene  
Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer Säureadditionssalze,  
Alkoholate oder Metallkomplexe gewinnt.

20 6. Pflanzenfungizides Mittel enthaltend eine Verbindung gemäss den  
Ansprüchen 1 bis 4, in freier Form oder in einer für die Landwirtschaft  
akzeptablen Säureadditionssalz, Alkoholat- oder Metallkomplex-Form und  
ein inertes, für die Landwirtschaft akzeptables Verdünnungsmittel.

25 7. Ein Verfahren zur Bekämpfung phytopathogener Pilze, dadurch  
gekennzeichnet, dass man zu deren Lebensraum eine fungizid wirksame

Menge einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, in freier Form oder in einer für die Landwirtschaft akzeptablen Säureadditionssalz-, Alkoholat- oder Metallkomplex-Form appliziert.

- 8. Heilmittel enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5 4, in freier Form oder in pharmazeutisch bzw. veterinärmedizinisch unbedenklicher Säureadditionssalz-, Alkoholat- oder Metallkomplex-Form, und pharmazeutisch bzw. veterinärmedizinisch unbedenkliche inerte Trägerstoffe.
- 9. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, in freier Form 10 oder in pharmazeutisch bzw. verterinärmedizinisch unbedenklicher Säureadditionssalz-, Alkoholat- oder Metallkomplex-Form, zur Verwendung als Heilmittel.
- 10. Ein Verfahren zur Bekämpfung von Mykosen bei Menschen oder Tieren, dadurch gekennzeichnet, dass man die Menschen oder Tieren mit einer 15 effektiven Menge einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4 in freier Form, oder in pharmazeutisch bzw. veterinärmedizinisch unbedenklicher Säureadditionssalz-, Alkoholat- oder Metallkomplex-Form behandelt.

NEUE AZOLDERIVATE

Die Erfindung betrifft  $\alpha,\alpha$ -Disubstituierte-1H-azol-1-ethanole, oder genauer,  $\alpha$ -Aryl- und  $\alpha$ -Aralkyl- $\alpha$ -(cycloalkyl-alkyl)-1H-azol-1-ethanole.

Die GB-Patentanmeldung 2064520A offenbart  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -(C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanole mit fungizider Wirkung. Gemäss

5 dieser Patentanmeldung stehen die (Cycloalkyl-alkyl)-Bedeutungen vorzugsweise für C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-methyl; spezifische Beispiele werden für die  $\alpha$ -Cyclohexylmethyl- und  $\alpha$ -Cyclopentylmethyl-Bedeutungen gegeben.

Es wurde jetzt gefunden, dass  $\alpha$ -Aryl- oder  $\alpha$ -Aralkyl- $\alpha$ -(cycloalkyl-alkyl)-1H-azol-1-ethanole, worin die Alkylgruppe die die Cycloalkylgruppe mit 10 dem Ethanolrest verknüpft, substituiert oder verzweigt ist an dem zur C(OH)-Gruppe benachbarten Kohlenstoffatom, überraschend günstige fungizide und pharmakologische Eigenschaften besitzen, insbesondere wenn die Cycloalkylgruppe für Cyclopropyl steht.

Die Erfindung betrifft neue  $\alpha$ -[Aryl(alkylen)]<sub>m</sub>- $\alpha$ -(CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-(CHR<sub>3</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>4</sub>]-1H-

15 1,2,4-triazol- und -1H-imidazol-1-ethanole,

worin

20 R<sub>1</sub> für unsubstituiertes oder durch Halogen, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy, Phenoxy, C<sub>1-5</sub>-Alkylthio, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylthio oder Phenylthio substituiertes C<sub>1-5</sub>-Alkyl steht, worin allfällige Phenylgruppen durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl, Halogen, halogeniertes C<sub>1-5</sub>-Alkyl, C<sub>1-5</sub>-Alkoxy oder halogeniertes C<sub>1-5</sub>-Alkoxy substituiert sein können; oder

25 für C<sub>2-5</sub>-Alkenyl oder C<sub>2-5</sub>-Alkinyl, unsubstituiert oder substituiert durch Halogen; oder

für Cycloalkyl, unsubstituiert oder durch C<sub>1-5</sub>-Alkyl substituiert; oder für Phenyl, unsubstituiert oder substituiert durch Substituenten der Reihe Halogen und C<sub>1-5</sub>-Alkyl, steht,

$R_2$  und  $R_3$  unabhängig von einander für H oder eine der für  $R_1$  angegebenen Bedeutungen stehen,

wobei  $R_1$  und  $R_2$  mit einander verknüpft sein können, unter Bildung eines  $C_{3-7}$ Cycloalkylrestes,

5  $m$  0 oder 1, und

$n$  0, 1 oder 2 bedeuten,

und  $R_4$  eine  $C_{3-7}$ Cycloalkylgruppe bedeutet, die unsubstituiert oder durch  $C_{1-5}$ Alkyl substituiert ist,

sowie Aether und Ester dieser Ethanole (im folgenden "erfindungsge-  
10 mässige Verbindungen" genannt) und ihre Verwendung.

Der Arylteil im  $\alpha$ -[Aryl(alkylen)]-Rest der erfindungsgemässen Verbindungen steht zweckmässig für einen gegebenenfalls substituierten aromatischen Kohlenwasserstoff (z.B. Naphthyl, vorzugsweise Phenyl) oder einen gegebenenfalls substituierten, über ein Ringkohlenstoffatom

15 gebundenen heteroaromatischen Ring (z.B. 5- oder 6-Ring mit 1 oder 2 Heteroatomen der Reihe O, N und S, vorzugsweise Furyl, Thienyl und Pyridyl).

Beispiele besonders geeigneter  $\alpha$ -[Aryl(alkylen)]-Gruppen sind

Phenyl, Benzyl oder  $\alpha$ - $C_{1-5}$ Alkylbenzyl, gegebenenfalls im

20 Phenylrest mono- oder disubstituiert durch  $NO_2$ ;

Halogen; gegebenenfalls halogeniertes  $C_{1-5}$ Alkyl,

$C_{2-5}$ Alkenyl,  $C_{2-5}$ Alkinyl oder  $C_{1-5}$ Alkoxy; gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy. Weitere Beispiele besonders geeigneter  $\alpha$ -Arylgruppen sind die heteroaromatischen Reste

25 3-Pyridyl sowie 2-Thienyl und 2-Furyl gegebenenfalls monosubstituiert durch Halogen oder niederes Alkyl (z.B. 5- $C_1-2$ -thienyl und 5-tert.-Butyl-2-furyl).

-7-

13130-3959

Die  $\alpha$ -[Aryl(alkylen)]-Gruppe bedeutet vorzugsweise im aromatischen Rest durch  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_7$  substituiertes Phenyl, Benzyl oder  $\alpha$ -C<sub>1-5</sub>Alkylbenzyl, worin  $R_5$  und  $R_6$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff; Halogen; gegebenenfalls halogeniertes C<sub>1-5</sub>Alkyl, C<sub>2-5</sub>Alkenyl, C<sub>2-5</sub>Alkynyl oder

5 C<sub>1-5</sub>Alkoxy; gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy; oder die NO<sub>2</sub>-Gruppe bedeuten, und  $R_7$  für H, C<sub>1-5</sub>Alkyl oder Halogen steht.

Allfällige C<sub>1-5</sub>Alkylsubstituenten der erfindungsgemässen Verbindungen enthalten zweckmässig 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 2, besonders aber

10 1 Kohlenstoffatom. Analoges gilt für Substituenten der erfindungsgemässen Verbindungen, die solche C<sub>1-5</sub>Alkylgruppen enthalten.

Allfällige Cycloalkylgruppen der erfindungsgemässen Verbindungen sind insbesondere 3- bis 5-gliedrig, vorzugsweise 3-gliedrig.

Allfällige Halogensubstituenten der erfindungsgemässen Verbindungen stehen für F, Cl, Br oder I.

15 Bevorzugte C<sub>2-5</sub>Alkenyl- und C<sub>2-5</sub>Alkynyl-Bedeutungen von  $R_1$  sind CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> und CH<sub>2</sub>-C≡CH; Beispiele geeigneter halogenierter Derivate davon sind insbesondere monohalogenierte Gruppen wie CH<sub>2</sub>-C≡CCl und CH<sub>2</sub>-C≡CBr.

20 Bevorzugte C<sub>2-5</sub>Alkenyl- und C<sub>2-5</sub>Alkynyl-Bedeutungen von  $R_5$  und  $R_6$  sind CH=CH<sub>2</sub>, C≡CH; Beispiele geeigneter halogenierter Derivate davon sind insbesondere monohalogenierte Derivate wie CCl=CH<sub>2</sub>.

Beispiele günstiger Phenylsubstituenten  $R_5$  und  $R_6$  sind CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>O, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>O und C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, insbesondere CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> und vorzugsweise Cl. Im allgemeinen sind diese Phenylsubstituenten vorzugsweise in 2,4-Stellung (z.B. 2,4-diCl) oder noch bevorzugter in 4-Stellung (monosubstituiert).

$R_7$  ist vorzugsweise H.

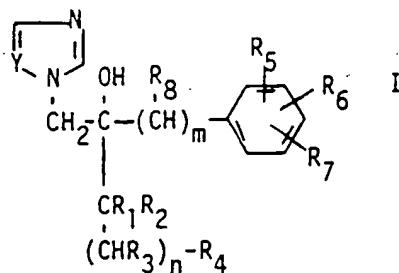
n ist vorzugsweise 0 oder 1.

Falls die Hydroxygruppe der erfindungsgemässen Verbindungen veräthert ist, sind dies z.B. C<sub>1-5</sub>Alkyl-, C<sub>3-5</sub>Alkenyl-, C<sub>3-5</sub>Alkynyl- oder Aralkyläther wie 30 Methyl-, Allyl-, Propargyl- oder Benzyläther.

Falls die Hydroxygruppe verestert ist, sind dies z.B. Ester aliphatischer Carbonsäuren, wie Acetate.

Die erfingungsgemäßen Verbindungen weisen 1 oder mehrere chirale Zentren auf. Diese Verbindungen werden im allgemeinen in Form des Racemates, des 5 Diastereomerengemisches und eventuell zusätzlich noch des cis/trans-Gemisches erhalten. Solche Mischungen können aber, falls erwünscht, entweder vollständig oder teilweise in die einzelnen Isomeren oder die gewünschten Isomerengemische, durch bekannte bzw. analog zu bekannten Methoden aufgetrennt werden.

10 Eine bevorzugte Klasse von erfingungsgemäßen Verbindungen sind demnach Verbindungen der Formel I



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $m$  und  $n$  obige Bedeutung besitzen

und  $Y$  CH oder N

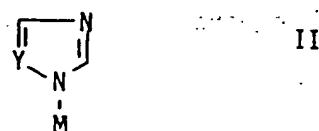
und  $R_8$  H oder  $C_{1-5}$ -Alkyl bedeuten,

15 und Aether und Ester davon.

Die erfingungsgemäßen Verbindungen können im freier basischer Form, in Salzform, als Säureadditionssalz mit einer organischen oder anorganischen Säure, z.B. als Hydrochlorid, oder als Alkoholat, z.B. als Na-ethylat, und als Metallkomplex, z.B. mit einem Metallion der Gruppen Ib, IIa, IIb,

20 VIIb, VIIb und VIII des Periodischen Systems, wie  $Cu^{(II)}$  oder  $Zn^{(I)}$  und mit einem Anion wie Chlorid, Sulfat und Nitrat existieren.

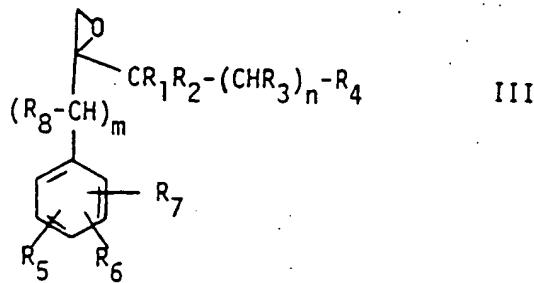
Die erfindungsgemässen Verbindungen können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II



worin M für Wasserstoff, ein Metall oder eine Trialkylsilylgruppe steht, und Y obige Bedeutung besitzt,

5 mit der entsprechenden  $2\text{-[Aryl(alkylen)}_m\text{-2-[CR}_1\text{R}_2\text{-(CHR}_3\text{)}_n\text{R}_4\text{]-oxiran-}$  Verbindung (worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $m$  und  $n$  obige Bedeutungen besitzen) oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, und allfällige anschliessende Verätherung oder Verestierung der so erhaltenen Ethanol-Verbindungen erhalten werden.

10 Zu den Verbindungen der Formel I gelangt man demnach, indem man eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $m$  und  $n$  obige Bedeutungen besitzen,

oder mit einem reaktionsfähigen Derivat davon umgesetzt, und gewünschtenfalls 15 die so erhaltenen Ethanol-Verbindungen anschliessend veräthert oder verestert.

Das erfindungsgemässen Verfahren kann analog zu für die Herstellung von Azol-1-ethanolen aus einem Azol und einem Oxiran bekannten Methoden hergestellt werden.

Falls M in der Formel II für Wasserstoff steht, wird die Umsetzung mit der Oxiran-Verbindung zweckmäßig in Gegenwart einer Base durchgeführt.

Falls M in der Formel II für ein Metall steht, ist dies zweckmäßig ein Alkalimetall, z.B. Na.

5 Falls M in der Formel II für eine Trialkylsilylgruppe wie die Trimethylsilylgruppe steht, wird die Umsetzung zweckmäßig in Gegenwart einer Base wie NaH durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird zweckmäßig in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid durchgeführt. Eine geeignete Reaktionstemperatur liegt zwischen Raumtemperatur und Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, zweckmäßig bei erhöhter Temperatur, z.B. zwischen 70° und 110°.

Der im Zusammenhang mit den obendefinierten 2-[Aryl(alkylen)]<sub>m</sub>-2-[CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-(CHR<sub>3</sub>)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>]-oxiranen, wie den Verbindungen der Formel III, verwendeten Ausdruck "reaktionsfähige Derivate", umfasst alle Oxiranderivate die durch Reaktion mit einem Azol der Formel II zu den erfindungsgemäßen Ethanol-Verbindungen führen. Mehrere Beispiele solcher reaktionsfähigen Derivate sind dem Fachmann bekannt; ein geeignetes Beispiel dafür ist 20 ein dem Oxiran entsprechendes Halohydrin (worin das Halogen z.B. Cl oder Br bedeutet).

Die Reaktionsbedingungen, bei denen Verbindungen der Formel II mit reaktionsfähigen Derivaten der oben definierten 2-[Aryl(alkylen)]<sub>m</sub>-2-[CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-(CHR<sub>3</sub>)<sub>n</sub>R<sub>4</sub>]-oxirane umgesetzt werden können, sind ebenfalls bekannt.

25 Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einem dem Oxiran der Formel III entsprechenden Halohydrin kann wie für die Umsetzung mit dem Oxiran beschrieben erfolgen, zweckmässigerweise aber unter Verwendung eines zusätzlichen Aequivalents einer Base.

SB20048

3406993

- 29-051

- 1107 -

130-3959

Ester- und Aether-Derivate der erfindungsgemäßen Ethanol-Verbindungen können nach bekannten Veresterungs- oder Verätherungsverfahren ausgehend von den entsprechenden Ethanolen, erhalten werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in Form der freien Base oder

5 als Salz (Säureadditionssalz oder Alkoholat) oder Metallkomplex erhalten.

Die Salze oder Metallkomplexe können aus den entsprechenden Verbindungen in freier Form hergestellt werden, und umgekehrt.

Aus dem Reaktionsgemisch kann das Endprodukt nach an sich bekannten Methoden isoliert und gereinigt werden.

10 Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben ist, sind diese bekannt bzw. analog zu bekannten Methoden herstellbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen interessante biologische, insbesondere antimykotische Eigenschaften und können daher als Heilmittel verwendet werden. Diese Wirkung konnte durch Untersuchungen in vitro im

15 Reihenverdünnungstest unter Verwendung verschiedener Gattungen und Arten von Myceten, wie Hefen, Schimmelpilzen und Dermatophyten ab einer Konzentration von ca. 0.05 bis ca. 50 µg/ml wie auch in vivo, beispielsweise nach systemischer, peroraler Anwendung gegen intravaginale Infektionen der Maus mit *Candida albicans* in Dosen ab ca. 3 bis 100 mg/kg.

20 Körpergewicht nachgewiesen werden.

Für die obige Anwendung hängt die zu verabreichende Dosis von der verwendeten Verbindung und der Verabreichungsart sowie der Behandlungsart ab. Im allgemeinen werden befriedigende Resultate erreicht durch Verabreichung von 1 bis 100 mg pro kg Körpergewicht, zweckmäßig in

25 Teildosen, zwei- bis viermal täglich, oder in Retardform. Für grössere Säugetiere mit einem ungefähren Gewicht von 70 kg wird die Tagesdosis z.B. im Bereich von 70 bis 2000 mg liegen; Teildosen geeignet für z.B. orale Administration enthalten dann z.B. 17.5 bis 1000 mg des Wirkstoffes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form der freien Basen oder in Form pharmazeutisch bzw. veterinär unbedenklicher Säureadditionsalze verwendet werden, wobei die Salze größenordnungsmässig die gleiche Wirksamkeit besitzen wie die entsprechenden freien Basen. Die Säuren, die 5 zur Herstellung solcher Säureadditionsalze verwendet werden, umfassen beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Fumarsäure und Naphthalin-1,5-disulphonsäure.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit den üblichen pharmazeutisch (bzw. veterinärmedizinisch) unbedenklichen inerten Trägerstoffen und, 10 gewünschtenfalls, anderen Hilfsstoffen vermischt werden. Sie können in intern applizierbaren Einheitsdosisformen wie Tabletten oder Kapseln, oder auch topisch, in Form einer Salbe oder Tinktur, oder parenteral verabreicht werden. Die Konzentration an Wirkstoff wird selbstverständlich u.a. von der Art der verwendeten Verbindung, der Behandlung und 15 der Applikationsform abhängen. Im allgemeinen werden jedoch zufriedenstellende Resultate erreicht mit z.B. topischen Applikationsformen bei Konzentrationen von zwischen 0.05 bis 5, insbesondere von 0.1 bis 1 Gewichtsprozent.

Insbesondere die Verbindungen, welche 1 oder mehrere der folgenden 20 Strukturelemente aufweisen, besitzen wertvolle pharmakologische Wirkung:

- Y bedeutet N
- m steht für O
- n steht für O
- $R_1$  steht für  $CH_3$
- 25 -  $R_2$  steht für H oder  $CH_3$
- $R_4$  steht für Cyclopropyl
- $R_5$  ist in 4-Stellung
- $R_6$  ist H oder 2-Cl.

80030-8

3406993

- 80030-8

- 13-51 -

130-3959

Die erfindungsgemäßen Verbindungen in freier Form oder in einer für die Landwirtschaft geeigneten Salzform (Säureadditionssalz oder Alkoholat), oder in Form eines Metallkomplexes, sind auch als Fungizide geeignet zur Bekämpfung von phytopathogenen Fungi. Die gute fungizide Wirkung

5 geht u.a. aus in vivo tests gegen *Uromyces appendiculatus* (Bohnenrost) auf Stangenbohnen wie auch gegen andere Rostpilze (*Hemileia*, *Puccinia*) auf Kaffee, Weizen, *Pelargonium* und Löwenmaul und gegen *Erysiphe cichoracearum* auf Gurke und gegen andere echte Mehltäupilze (*E. graminis* f. sp. *tritici*, *E. graminis* f. sp. *hordei*, *Podosphaera leucotricha*,

10 *Uncinula necator*) auf Weizen, Gerste, Äpfel und Rebe bei Testkonzentrationen von 0,0008 bis 0,05% hervor. Weitere interessante Wirkungen werden u.a. in vitro gegen *Ustilago maydis* mit Konzentrationen von 0,8 bis 200 ppm, in vivo gegen *Rhizoctonia solani* mit Konzentrationen von 10 bis 160 ppm, berechnet auf das Volumen des Substrates, erzielt.

15 Da in den Tests auch eine gute Pflanzenverträglichkeit und ein gutes systemisches Verhalten festgestellt wird, eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen demnach zur Behandlung von Pflanz- und Saatgut, und des Bodens zwecks Bekämpfung phytopathogener Fungi beispielsweise zur Bekämpfung von Basidiomycetes, Ascomycetes, Deuteromycetes,

20 insbesondere von Basidiomycetes der Ordnung Uredinales (Rostpilze) wie *Puccinia* spp, *Hemileia* spp, *Uromyces* spp; von Ascomycetes der Ordnung Erysiphales (echte Mehltäume) wie *Erysiphe* spp, *Podosphaera* spp und *Uncinula* spp. und der Ordnung Pleosporales wie *Venturia* spp; wie auch von *Phoma*, *Rhizoctonia*, *Helminthosporium*, *Pyricularia*, *Pellicularia*

25 (= *Corticium*), *Thielaviopsis* und *Stereum* spp. Verschiedene der erfindungsgemäßen Verbindungen, z.B. die Verbindung gemäss Beispiel 1, besitzen auch eine gute botrytizide Wirkung.

Die Menge der eingesetzten erfindungsgemäßen Verbindung ist von verschiedenen Faktoren abhängig; solche Faktoren sind beispielsweise

30 die Art der erfindungsgemäßen Verbindung, das Subjekt der Behandlung (Pflanze, Boden, Saatgut), die Behandlungsart (Giessen, Spritzen, Sprühen, Stäuben, Beizen), der Zweck der Behandlung (prophylaktisch oder therapeutisch), die Art der zu behandelnden Fungi und die Anwendungszeit.

Im allgemeinen werden befriedigende Resultate erhalten, wenn die erfindungsgemäße Verbindung im Falle einer Pflanzen- oder Bodenbehandlung in einer Menge von ungefähr 0,0005 bis 2, vorteilhaft von ungefähr 0,01 bis 1 kg/Hektar eingesetzt wird; z.B. 0,04 bis 0,125 kg Wirkstoff/ha

5 in Kulturen wie Getreide, oder Konzentrationen von 1 bis 5 g Wirkstoff/ha in Kulturen wie Obst, Reben und Gemüse (bei einem Applikationsvolumen von 300 bis 1000 l/ha, je nach Grösse oder Blattvolumen der Kulturen, was einer Appliationsmenge von etwa 10 bis 50 g Wirkstoff/ha entspricht).

Die Behandlung kann gewünschtenfalls wiederholt werden, z.B. in einem 10 8- bis 30-tägigen Intervall. Wird die erfindungsgemäße Verbindung bei einer Saatgutbehandlung eingesetzt, erhält man im allgemeinen befriedigende Resultate, wenn die Verbindung in einer Menge von ungefähr 0,05 bis 0,5, vorteilhaft von ungefähr 0,1 bis 0,3 g/kg Samen eingesetzt wird.

15 Der Ausdruck "Boden" umfasst jedes Wachsmedium, d.h. Bodenart, sei es natürlich oder künstlich.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer grossen Reihe von Kulturpflanzen Anwendung finden, beispielsweise in Soya, Kaffee, Zierpflanzen (u.a. Pelargonie, Rose), Gemüse (u.a. Erbse, Gurke, Sellerie, 20 Tomate und Bohnenpflanzen), Zuckerrüben, Zuckerrohr, Baumwolle, Flachs, Mais, Weinrebe, Kern- und Steinfrüchte (Äpfel, Birnen, Pflaumen), und sind besonders geeignet zwecks Anwendung in Getreide (z.B. Weizen, Hafer, Gerste, Reis), insbesondere in Weizen und in Äpfel.

Erfindungsgemäße Verbindungen die sich besonders eignen für die 25 agrarische Anwendung sind Verbindungen der Formel I die 1 oder mehrere der folgenden Strukturelemente besitzen:

Y ist N

m ist O

n ist O

R<sub>1</sub> ist CH<sub>3</sub>

R<sub>2</sub> ist H oder CH<sub>3</sub>

-15-

-130-3959

-130-3959

R<sub>4</sub> ist CyclopropylR<sub>5</sub> ist in 4-StellungR<sub>6</sub> ist 5-Substituierter Phenylrest, wobei es sich um ein

benutzungssicheres 6 ist.

Die Erfindung umfasst auch fungizide Zusammensetzungen, enthaltend als

5 Fungizid eine erfindungsgemäße Verbindung in freier Form oder in einer für die Landwirtschaft akzeptablen Salzform oder als Metallkomplex und ein inertes, für die Landwirtschaft akzeptables Verdünnungsmittel. Sie werden nach bekannten Methoden, z.B. durch Vermischen einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einem Verdünnungsmittel und gegebenen-  
10 falls zusätzlichen Hilfsstoffen wie oberflächenaktiven Substanzen erhalten.

Mit Verdünnungsmittel sind flüssige oder feste, in der Landwirtschaft akzeptable Materialien gemeint, die dazu geeignet sind die Aktiv-  
substanz in eine leichter oder besser applizierbare Form zu bringen,  
15 bzw. zu einem brauchbaren oder gewünschten Wirkungsgrad zu verdünnen. Beispiele solcher Verdünnungsmittel sind Talk, Kaolin, Diatomeenerde, Xylol oder Wasser.

Insbesondere Formulierungen, welche in Form eines Sprays eingesetzt werden, wie z.B. in Wasser dispergierbare Konzentrate oder benetzbare Pulver,  
20 können oberflächenaktive Verbindungen wie Benetzungs- oder Dispergier-  
mittel enthalten, z.B. das Kondensationsprodukt von Formaldehyd mit Naphthalinsulfonat, ein Alkylarylsulfonat, ein Ligninsulfonat, ein Fettalkylsulfat, ein ethoxyliertes Alkylphenol oder einen ethoxylierten Fettalkohol.

25 Im allgemeinen enthalten die Formulierungen von 0,01 bis 90 Gewichts-  
prozente Aktivsubstanz, von 0 bis 20% für ein Fungizid akzeptable  
oberflächenaktive Substanzen und von 10 bis 99,99% Verdünnungsmittel.

Konzentrierte Formen von Formulierungen, z.B. Emulsionskonzentrate,  
enthalten im allgemeinen zwischen ungefähr 2 und 90, meistens  
30 zwischen ungefähr 5 und 70 Gewichtsprozente an Aktivstoff.

Anwendungsformen von solchen Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen zwischen 0,0005 und 10 Gewichtsprozente einer erfindungsgemässen Verbindung als Wirkstoff. Typische Spray-Suspensionen können zum Beispiel 0,0005 bis 0,05, vorteilhaft 0,001 bis 0,02 Gewichtsprozente, an Wirkstoff enthalten.

Zusätzlich zu den üblichen Verdünnungsmitteln und oberflächenaktiven Substanzen können die erfindungsgemässen Formulierungen weitere Hilfsmittel für spezielle Zwecke enthalten, z.B. Stabilisatoren, Desaktivatoren (für feste Formulierungen an Trägern mit einer aktiven Oberfläche), 10 Hilfsmittel, um die Haftfähigkeit an Pflanzen zu verbessern, Korrosionsinhibitoren, Anti-Schaummittel und Farbstoffe. Ausserdem können weitere Fungizide, mit ähnlicher oder komplementärer fungizider Wirkung, z.B. Schwefel, Chlorothalonil, Dithiocarbamate wie Mancozeb, Maneb, Zineb, Propineb, Trichloromethänsulfenylphthalimide und Analoga davon wie 15 Captan, Captafol und Folpet, Benzimidazole wie Benomyl, oder andere günstig wirkende Aktivstoffe wie z.B. Insektizide, den Formulierungen beigefügt werden.

Beispiele für in der Landwirtschaft anwendbare fungizide Formulierungen werden im folgenden beschrieben:

20 a) Benetzbare Pulverformulierung

10 Teile einer erfindungsgemässen Verbindung werden mit 4 Teilen synthetischer, feiner Kieselsäure, 3 Teilen Na-Laurylsulfat, 7 Teilen Natriumligninsulfonat und 66 Teilen fein verteiltem Kaolinit und 10 Teilen Diatomeenerde so lange gemahlen, bis die mittlere Teilchengrösse 25 unter 5 Mikron ist. Die erhaltene Sprayflüssigkeit kann als Spray für das Blätterwerk wie auch zur Biegessung der Wurzeln eingesetzt werden.

CCC3018

3406993

DA 90/133

15

-17-

730-13

130-3959

27-3-976 ist Cyclopropan

**b) Granulatformulierung**

Auf 94,5 Gewichtsteile Quarzsand in einem Trommelmischer werden 0,5 Gewichtsteile eines Bindemittels (ein nichtionisches Tensid) aufgesprüht und das Ganze tüchtig gemischt. 5 Gewichtsteile einer erfindungsgemäßen

5 Verbindung werden hierauf zugegeben und kräftig gemischt, um eine Granulat-formulierung mit einem Teilchenbereich von 0,3 bis 0,7 mm zu erhalten. Das Granulat kann dem Boden beigemengt werden, in dem die Pflanzen behandelt bzw. aufgezogen werden sollen.

**c) Emulsionskonzentrat**

10 10 Gewichtsteile einer erfindungsgemäßen Verbindung werden mit 10 Gewichtsteilen eines Emulgators und 80 Gewichtsteilen Isopropanol gemischt. Dieses Konzentrat kann mit Wasser bis zur gewünschten Konzentration verdünnt werden.

**d) Samenüberzug bzw. Samenbehandlung**

15 45 Gewichtsteile einer erfindungsgemäßen Verbindung werden mit 1,5 Teilen von Diamylphenol-decaglykoläther, 2 Teilen Spindelöl, 51 Teilen fein gemahlenem Talk und 0,5 Teilen Rhodamin B gemischt. Die Mischung wird in einer Contraplex-Mühle bei 10,000 Drehungen/Minute gemahlen, bis die durchschnittliche Teilchengröße kleiner

20 als 20 Mikron ist. Das so erhaltene trockene Pulver besitzt eine gute Haftfähigkeit und kann zu dem Saatgut gegeben werden, z.B. durch Mischen während 2 bis 5 Minuten in einem sich langsam drehenden Kessel.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, 25 ihren Umfang jedoch in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden. Rf-Werte sind auf Kieselgel.

Endprodukte

Beispiel 1 : 2-(4-Chlorphenyl)-3-cyclopropyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol (Diastereomerengemisch)

Stufe 1:

- 5 7.6 g 1-(4-Chlorphenyl)-2-cyclopropyl-propanon-1 werden in 120 ml trockenem Toluol gelöst, bei Raumtemperatur mit 28.6 g Dodecyl-dimethylsulfoniummethysulfat versetzt und die Suspension 15 Minuten gerührt. Dann wird sie mit 6.3 g pulverisiertem KOH versehen und 18 Stunden bei 35° gerührt. Nach Kühlung wird das Reaktionsgemisch
- 10 auf Eis gegossen, etwas Dimethylformamid zugegeben und mit Diäthyläther extrahiert. Die organischen Extrakte werden 3 mal mit Wasser, dann mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesium-sulfat getrocknet und im Vacuum eingedampft. Der Rückstand ist ein Öl, das neben Dodecylmethysulfid und Dodecen-1, 25% 2-(4-Chlorphenyl)-2-(1-cyclopropyl-äthyl)-oxiran enthält.
- 15

Stufe 2:

Das rohe Oxiran-Reaktionsprodukt wird zu einer bei 90° gehaltenen Mischung von 4.2 g 1,2,4-Triazol und 15.4 g  $K_2CO_3$  in 80 ml trockenem Dimethylformamid getropft und das Gemisch 2 Stunden bei 90° gerührt.

- 20 Nach Kühlung wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit Diäthyläther extrahiert, die organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und im Vacuum vom Lösungsmittel befreit. Die Titelverbindung wird nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aethylacetat als farbloser,
- 25 dickflüssiger Sirup erhalten (Diastereomerengemisch), der beim stehen langsam kristallisiert. Durch Umkristallisation aus Hexan/ $CH_2Cl_2$  erhält man das Produkt in Form von farblosen Kristallen vom Smp. 100-101°. Rf-Werte im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgelplatte; Laufmittel Aethylacetat):

3406993

-19-

130-3959

Diastereomeres A : Rf-Wert 0.30

Diastereomeres B : Rf-Wert 0.38

Durch mehrmalige Chromatographie an Kieselgel mit Diethyläther-Aceton (99:1) und Diethyläther-Ethylacetat 99:1 bis 90:10, sowie Kristallisation aus Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird das Isomeren-Gemisch in die reinen Diastereomeren aufgetrennt:

Beispiel 1A : Diastereomeres A : Smp. 109-110°

Beispiel 1B : Diastereomeres B : Smp. 125-127°.

Beispiel 1C

10 Zu einem Gemisch von 2.0 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 50 ml Toluol, das auf ein Volumen von 5 ml konzentriert worden ist, wird unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 2.9 g 2-(4-Chlorphenyl)-3-cyclopropyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol (Diastereomerengemisch) in 35 ml abs. Toluol getropft und 15 Stunden stehen gelassen. Das in Toluol entstandene Kristallisat wird nach Zugabe von 20 ml Aether noch 30 Minuten gerührt, dann abfiltriert, mit Aether gewaschen und im Hochvakuum bei 60° getrocknet. Smp. 170-171°.

Analog zu dem Verfahren gemäss Beispiel 1C werden die folgenden Säure-additionssalze derselben Triazolverbindung hergestellt:

20 1D) Hydrogenoxalat, Smp. 180-182°  
1E) Hydrochlorid, Smp. 190-200°.

Beispiel 2 : 2-(4-Chlorphenyl)-3-cyclopropyl-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol

Ausgehend von 1-(4-Chlorphenyl)-2-cyclopropyl-2-methyl-propan-1-on verfährt man zunächst analog wie in Beispiel 1 (Stufen 1 und 2). Die

5 Reinigung der Titelverbindung geschieht aber durch Kristallisation aus Hexan, wobei farblose Kristalle vom Smp. 88-90° erhalten werden (=Racemat der Titelverbindung).

Beispiel 3

Man verfährt analog zu Beispiel 1 (Stufe 2) und erhält durch Umsetzung  
10 eines Azols mit dem gewünschten Oxiran folgende Verbindungen der Formel I (Tabelle A; Tabelle B).

3406993

## TABELLE A (m=0)

21

130-3959

Bsp. R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> R<sub>5</sub> R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> Smp.

3.1	CH <sub>2</sub> -C≡CH	H	Cyclo-	4-Cl	N
2	"	CH <sub>3</sub>	"	"	N
3	"	Cyclo-	"	"	N
4	Cyclo-	H	"	"	N 84-86°
5	"	H	"	"	CH 171.5-173.5°
6	"	CH <sub>3</sub>	"	"	N
7	"	"	"	"	CH
8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	"	"	N
9	CH <sub>3</sub>	H	"	4-CH <sub>3</sub> S	N
10	CH <sub>3</sub>	H	"	"	CH
11	CH <sub>3</sub>	H	"	4-CH <sub>3</sub>	N
12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	N
13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	CH
14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	4-CH <sub>3</sub> O	N
15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	CH
16	CH <sub>3</sub>	H	"	2,4-diCl	N 113-117°
17	CH <sub>3</sub>	H	"	"	CH
18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	N 141-142°
19	CH <sub>3</sub>	H	"	2-CH <sub>3</sub> -4-CH <sub>3</sub> S	N
20	CH <sub>3</sub>	H	"	4-CH <sub>2</sub> =CH	N
21	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	CH
22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	N
23	CH <sub>3</sub>	H	"	4-HC≡C	N
24	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	N
25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	CH
26	CH <sub>3</sub>	H	"	4-CH <sub>2</sub> =CCl	N
27	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	N
28	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	CH

3406993

- 22 -

130-3959

TABELLE A (Fortsetzung)

Bsp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(CHR <sub>3</sub> ) <sub>n</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub>	Y	Smp.
3.29	2-CH <sub>3</sub> -cyclo- propyl	H	-	2-CH <sub>3</sub> -cyclo- propyl	4-C1		N
3.30	"	CH <sub>3</sub>	-	"	"		N
3.31	"	H	-	"	"		CH
3.32	CH <sub>2</sub> -C≡C-Br	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> <sup>(1)</sup>	-	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	"		N
3.33	"	CH <sub>3</sub>	-	"	"		N
3.34	CH <sub>2</sub> -C≡C-J	CH <sub>3</sub>	-	"	"		N
3.35	CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	"	"		N
3.36	"	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	"	2,6-diC1		N
3.37	"	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	"	2,6-diCH <sub>3</sub>		N
3.38	"	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub>	"	2,6-diCH <sub>3</sub>		N
3.39	"	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	"	4-C1-2,6-diCH <sub>3</sub>		N
3.40	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	"	2,4-diC1		N
3.41	CH <sub>3</sub>	H	-	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> <sup>(2)</sup>	4-C1		N
3.42	CH <sub>3</sub>	H	-	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> <sup>(3)</sup>	4-C1		N
3.43	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	4-C1		N
3.44	CH <sub>3</sub>	H	-	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	4-C1	CH 95-96	
3.45	CH <sub>3</sub>	H	-	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	4-C1	CH 147-	

(1) C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>=Cyclopropyl; (2) C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>=Cyclopentyl; (3) C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>=Cyclohexyl.

(4) Diastereomerengemisch; (5) Diastereomeres A.

TABELLE B (n=0; R<sub>4</sub>=Cyclopropyl)

Bsp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(CHR <sub>8</sub> ) <sub>m</sub>	R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub>	Y
3.46	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	4-C1	N
3.47	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4-C1	N
3.48	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>2</sub>	4-C1	N
3.49	CH <sub>3</sub>	H	CH(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	4-C1	

3406993

-23-

130-3959

Beispiel 4 : 2-(4-Chlorphenyl)-2-(1-cyclopropyl-cyclopropyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-ethan-2-ol (Racemat)

Stufe 1:

Zu einer unter  $N_2$ -Atmosphäre gerührten Suspension von 5.1 g 80-prozentigem 5 Natriumhydrid in 50 ml abs. Tetrahydrofuran (THF) werden bei Raumtemperatur zuerst 13.3 g Dimethylsulfoxid (DMSO) und dann innert 20 Minuten 13.5 g 4-Chlorphenyl-(1-cyclopropyl-cyclopropyl)-keton in 50 ml abs. THF getropft. Die resultierende grüne Suspension wird portionenweise mit 15.0 g Trimethylsulfoniumjodid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur und 3 Stunden 10 bei 50° weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0-5° gekühlt, etwas Wasser hinzutropft und - nach Abklingen der exothermen Reaktion - das Produkt mit Aether extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser und einmal mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 60° eingedampft. Der Rückstand besteht hauptsächlich aus 15 2-(4-Chlorphenyl)-2-(1-cyclopropyl-cyclopropyl)-oxiran.

Stufe 2:

Das rohe Oxiran aus Stufe 1 wird analog zum in Beispiel 1, Stufe 2, beschriebenen Verfahren mit 1,2,4-Triazol umgesetzt. Dabei erhält man, nach Chromatographie an Kieselgel und Kristallisation aus Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> die 20 reine Titelverbindung mit dem Smp. 110-112° (Racemat).

Beispiel 5 : 2-(4-Chlorphenyl)-3-cyclopropyl-2-methoxy-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan

0.8 g Natriumhydrid 80% werden in 25 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei Raumtemperatur tropft man eine Lösung von 7,64 g 2-(4-chlorphenyl)-3-cyclopropyl-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol in 50 ml Dimethylformamid dazu und röhrt anschliessend während 30 Minuten bei 40°. Dann werden bei 5° 3,76 g Methyljodid zugetropft. Das Gemisch wird 18 Stunden bei 20° gerührt, anschliessend auf 1l Wasser gegossen und mit Methylenechlorid extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Titelverbindung erhält man nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Ether/Triäthylamin = 10:2) in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 87-89°.

Beispiel 6 : 2-(4-Chlorphenyl)-3-cyclopropyl-2-allyloxy-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan

Die Titelverbindung wird analog zu dem Verfahren gemäss Beispiel 5 erhalten, wobei man Allylbromid statt  $\text{CH}_3\text{I}$  verwendet und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei 70° (statt bei 20°) röhrt. Smp. 58-60° (weisse Kristalle).

Beispiel 7 : 2-(4-Chlorphenyl)-3-cyclopropyl-2-benzyloxy-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan

Die Titelverbindung wird analog zu dem Verfahren gemäss Beispiel 6 erhalten, unter Verwendung von Benzylbromid statt Allylbromid, Smp. 130-132° (weisse Kristalle).

S28-065

-25-

130-3959

Beispiel 8 : 2-(4-Chlorphenyl)-3-cyclopropyl-2-acetoxy-3-methyl-1-<sup>14</sup>C-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan

Die Titelverbindung wird analog zu dem Verfahren gemäss Beispiel 5 erhalten, unter Verwendung von Acetylchlorid statt  $\text{CH}_3\text{J}$ , wobei das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei  $70^\circ$  gerührt wird; sie kristallisiert aus Diethyläther, Smp.  $117-119^\circ$  (gelbe Kristalle).

Zwischenprodukte

Beispiel 9 : 1-(4-Chlorphenyl)-2-cyclopropyl-propan-1-on

15 g 4-Chlorphenyl-(cyclopropylmethyl)keton, gelöst in 80 ml DMF abs., werden zu einer unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre gerührten Suspension von 2.6 g 80-prozentrigem Natriumhydrid in 30 ml DMF getropft und das Gemisch 2 Stunden bei  $25-35^\circ$  weitergerührt. Dazu werden, innerhalb von 15 Minuten, bei Raumtemperatur, unter Kühlung 15.3 g  $\text{CH}_3\text{J}$  getropft und das Gemisch, nach 15 Minuten Rühren bei  $25-30^\circ$ , mit kaltem Wasser versetzt und in Aether aufgenommen. Nach dem Waschen der organischen Extrakte mit Wasser und gesättiger wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung, Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Eindampfen, reinigt man die rohe Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aethylacetat-(98 : 2).

Das als Ausgangsverbindung verwendete 4-Chlorphenyl-cyclopropylmethyl-keton kann durch Jones-Oxidation mit  $\text{CrO}_3$  in wässriger  $\text{H}_2\text{SO}_4$ /Aceton-Lösung aus dem entsprechenden Alkohol hergestellt werden.

Beispiel 10 : 1-(4-Chlorphenyl)-2-cyclopropyl-2-methyl-propan-1-on

Man verfährt analog zu Beispiel 9, lässt aber pro Äquivalent 4-Chlorphenyl-(cyclopropylmethyl)keton mit 2,4- Äquivalenten  $\text{NaH}$  und 3 Äquivalenten  $\text{CH}_3\text{J}$  reagieren. Die mit Hexan/Aethylacetat-(99 : 1) an Kieselgel chromatographierte Titelverbindung besitzt:  $n_D^{20} = 1.5390$ .

Beispiel 11 : 4-Chlorphenyl-(1-cyclopropyl-cyclopropyl)-keton

Zu einer unter  $N_2$ -Atmosphäre gerührten Suspension von 4 g 80-prozentigem Natriumhydrid in 40 ml abs. THF werden unter leichtem Rückfluss innert 40 Minuten 23.3 g 4-Chlorphenyl-(cyclopropylmethyl)-keton in 250 ml abs. THF getropft und 45 Minuten unter Rückfluss weitergerührt. Dann werden bei  $20^\circ$  langsam 15.8 ml Phenylvinylsulfoxid mit Hilfe einer Spritze zugetropft (exotherme Reaktion) und das Gemisch  $2\frac{1}{2}$  Stunden bei  $20-30^\circ$  gerührt. Das entstandene Zwischenprodukt (Sulfoxid) wird anschliessend durch 18 Stunden Rühren unter Rückfluss zur Titelverbindung zyklisiert.

5 Das Reaktionsgemisch wird dann auf  $0-5^\circ$  gekühlt und, nach Zutropfen von 200 ml Wasser, mit Aether extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser und einmal mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bei  $60^\circ$  eingedampft. Durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Aethylacetat-(99 : 1) erhält man das reine Produkt :

10 15  $n_D^{20} = 1.5605$ .

Die Titelverbindung gemäss Beispiel 11 kann man auch erhalten indem man in obigem Beispiel das Phenylvinylsulfoxid durch das entsprechende Sulfon bzw. durch ein Dimethylvinylsulfoniumsalz ersetzt.

Beispiel 12

20 Die Titelverbindung von Beispiel 9 kann man auch ausgehend von 4-Chlorbenzylcyanid durch Umsetzung mit Cyclopropyl-methyl-keton in Gegenwart von  $NaH$ , Reduktion des so erhaltenen 1-(4-Chlorphenyl)-1-cyano-2-cyclopropyl-propen-1 mit  $Mg/CH_3OH/NH_4Cl$  zu 1-(4-Chlorphenyl)-1-cyano-2-cyclopropyl-propan, gefolgt von Oxydation mittels  $O_2$  dieser Cyano-  
25 verbindung unter alkalischen Bedingungen in Gegenwart eines Phasentransferkatalysator erhalten. Je nach Situation (Preis, Umwelt usw.) kann das Verfahren gemäss diesem Beispiel bevorzugt sein.

3406993

-27-

130-3959

Biologische Wirkung/Fungizide Anwendung1. Versuchsergebnisse im Gewächshaus

Die folgenden Versuchsergebnisse (erhalten unter Verwendung der Testmethoden beschrieben in GB 2064520A) illustrieren die überraschend günstige fungizide Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen. Als Standard dient  $\alpha$ -(Cyclohexyl-methyl)- $\alpha$ -(p-methylphenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol (Beispiel 2Z-22 in GB 2064520A). Die Ergebnisse sind als EC 90 ausgedrückt, d.h. als Konzentration, die eine 90%-ige Kontrolle des Befalls erlaubt, nach Sprühapplikation.

10	Verbindung gemäß Beispiel	1*	2	3.16	3.18	Standard
<u>Fungus/Kultur</u>						
	Erysiphe/Gurke	5	8	1	<1	38
	Erysiphe/Weizen	3	4	5	3	>900
15	Podosphaera/Aepfel	6	5	5	3	126
	Uncinula/Reben	4	6	15	2	46
	Uromyces/Bohne	<1	<1	<1	1	<30
	Septoria/Weizen	39	32	77	36	>900

\* Diastereomerengemisch

2. Kontrolle des Befalls unter Feldbedingungen

Die fungizide Wirkung der Verbindung gemäss Beispiel 1 (Diastereomerengemisch) wurde weiter unter Feldbedingungen untersucht:

62 g Wirkstoff/ha erlauben eine mehr als 90%-ige Kontrolle des echten Mehltau- und Rostbefalls in Getreide; und 2,6 g Wirkstoff/ha erlauben eine bis zu 99%-ige Kontrolle des echten Mehltaubefalls in Reben. Weitere Untersuchungen lassen auf eine Wirkung der Verbindung gemäss Beispiel 1 schliessen die

- gleich oder besser ist als die von Propiconazol gegen echte Mehltau in Getreide und Gurken und gegen Roste in Getreide und Kaffee, bzw.
- 30 - gleich oder besser als Fenarimol gegen echte Mehltau in Aepfel und Reben und gegen Venturia in Aepfel, bzw.
- besser als Triadimefon gegen u.a. Roste in Kaffee.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER: Dark Copies**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.